



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Medicines and Medical devices Agency of Serbia

## Godišnji izveštaj ALIMS o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji

# 2016



**Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije ALIMS**

Nacionalni centar za farmakovigilancu NCF

Vojvode Stepe 458 • 11221 Beograd • Republika Srbija

**T** + 381 11 39 51 130; + 381 11 39 51 145 • **F** +381 11 39 51 130

**E** [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs) • **W** [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

## **Sadržaj**

1	Opšte informacije .....	<b>4</b>
2	Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija .....	<b>5</b>
3	Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji .....	<b>6</b>
4	Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija .....	<b>10</b>
4.1	Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu .....	<b>10</b>
4.2	Neželjene reakcije.....	<b>11</b>
4.3	Lekovi pod sumnjom .....	<b>13</b>
5	Zaključak.....	<b>16</b>

## Akronimi

ALIMS	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
ATC	Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija
DZ	Dom zdravlja
ICSR	Bezbednosni izveštaj o pojedinačnom slučaju neželjenih reakcija
IZJZS	Institut za javno zdravlje Srbije
NCF	Nacionalni centar za farmakovigilancu
ND	Nosilac dozvole za lek
NRL	Neželjena reakcija na lek
NRV	Neželjena reakcija na vakcinu
SOC	Klasa sistema organa
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
UMC	SZO Centar za praćenje neželjenih reakcija u Upsali ( <i>The Uppsala Monitoring Centre</i> )
ZR	Zdravstveni radnici
ZZJZ	Zavod za javno zdravlje

# 1 Opšte informacije

Na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik RS“, broj 30/2010 i 107/2012) i pripadajućeg Pravilnika o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove („Službeni glasnik RS“, broj 64/2011) **Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)**, nadležna je za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, odnosno **farmakovigilancu**. Poslove farmakovigilance ALIMS obavlja preko svog **Nacionalnog centra za farmakovigilancu**.

Sumnju na neželjene reakcije ALIMS-u prijavljuju zdravstveni radnici i nosioci dozvola za lekove, a stupanjem na snagu navedenog Pravilnika to je omogućeno i pacijentima. Zdravstveni radnici i pacijenti mogu da prijave neželjene reakcije direktno ALIMS-u ili preko nosioca dozvole za lek. Pored navedenog, na osnovu Pravilnika o imunizaciji i načinu zaštite lekovima ("Službeni glasnik RS", br. 11/2006, 25/2013, 63/2013, 99/2013, 118/2013, 65/2014 i 32/2015), Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ takođe prikuplja slučajeve neželjenih reakcija na vakcine od strane zdravstvenih radnika, koje zatim prosleđuje ALIMS-u.

Jedna prijava predstavlja jedan slučaj neželjenih reakcija na lek koji se odnosi na jednog pacijenta i može da sadrži više neželjenih reakcija, kao i lekova za koje se sumnja da su doveli do njihovog ispoljavanja. Tako je ukupan broj zabeleženih prijava, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek, manji od ukupnog broja zabeleženih neželjenih reakcija, kao i lekova pod sumnjom.

Ovo je **jedanaesti** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, koji se odnosi na **2016.** godinu.

## 2 Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2016. godini u Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) evidentirano je ukupno **1105** prijava neželjenih reakcija (ICSR). Reč je o slučajevima neželjenih reakcija na lekove (NRL) koje su zabeležene na teritoriji Republike Srbije i koje su prijavljene NCF-u direktno od strane zdravstvenih radnika (ZR) i pacijenata ili preko nosilaca dozvole za lek (ND).

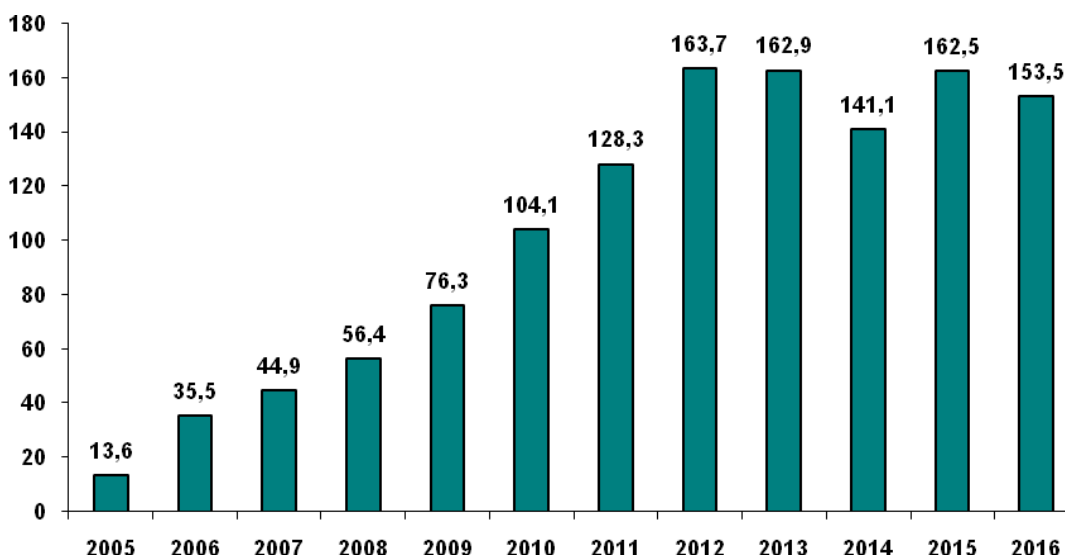
U 2016. godini zabeležen je manji broj prijavljenih slučajeva NRL za 5,5% u odnosu na broj slučajeva zabeležen u 2015. godini (tabela 1, slike 1 i 2).

**Tabela 1.** Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih dvanaest godina (2005-2015)

Godina	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Ukupan broj prijavljenih slučajeva NRL	102	266	337	423	572	781	962	1179	1173	1016	1170	1105



**Slika 1.** Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih dvanaest godina (2005-2016)



**Slika 2.** Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika\* u Republici Srbiji u poslednjih dvanaest godina (2005-2016)

\* - pri ovom proračunu u periodu 2005-2011. korišćen je podatak o broju stanovnika u Republici Srbiji od 7,5 miliona (prema popisu stanovništva iz 2002), a za period 2012-2016. godina 7,2 miliona (prema popisu stanovništva iz 2011. godine).

Prijavljivanje NRL je pokazatelj dobre prakse u farmakovigilanci koja obezbeđuje izuzetno važne dodatne informacije o leku. Ukoliko je stopa prijavljivanja za određenu kombinaciju *lek – neželjena reakcija* značajno veća od očekivane, generiše se signal koji se prati i, ako to situacija zahteva, ALIMS preduzima odgovarajuće regulatorne mere (npr. dodavanje određenog neželjenog dejstva ili upozorenja u informacije o leku).

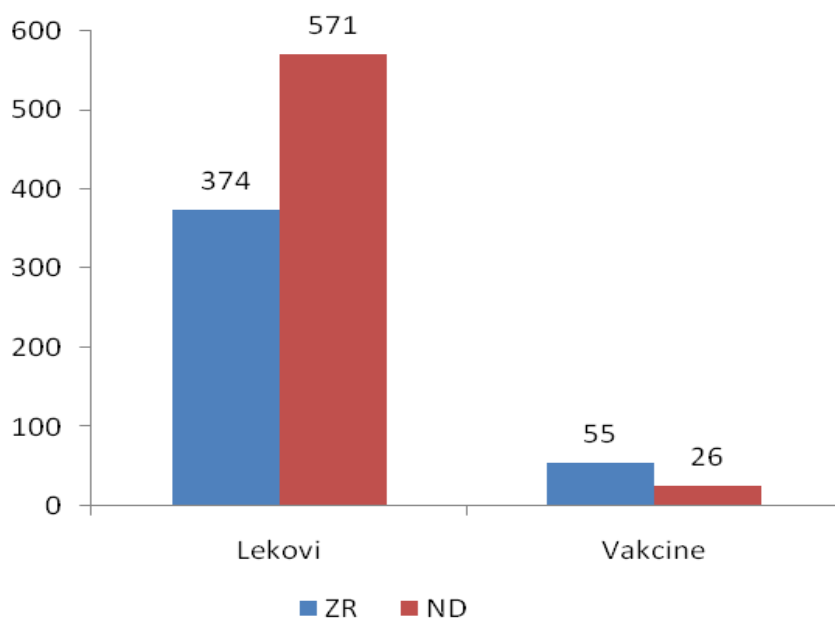
### 3 Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2016. godine (1105), **1051** je bio adekvatno dokumentovan i zadovoljio kriterijume za unos u nacionalnu bazu podataka i prosleđivanje kolaborativnom centru SZO za praćenje NRL u Upsali (*The Uppsala Monitoring Centre-UMC*). U nastavku ovog izveštaja dat je detaljniji prikaz podataka dobijenih analizom adekvatno dokumentovanih prijavi NRL.

Od 1051 slučaja NRL, 82 slučaja (7,80%) odnosila su se na vakcine (NRV), a preostalih 969 (92,20%) na ostale lekove. Najveći broj prijavi neželjenih reakcija potiče od ND koji su NCF-u dostavili 597 (56,80%) ICSR. Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 429 (40,81%) ICSR, a pacijenti 25 (2,39%) (tabela 2, slika 3).

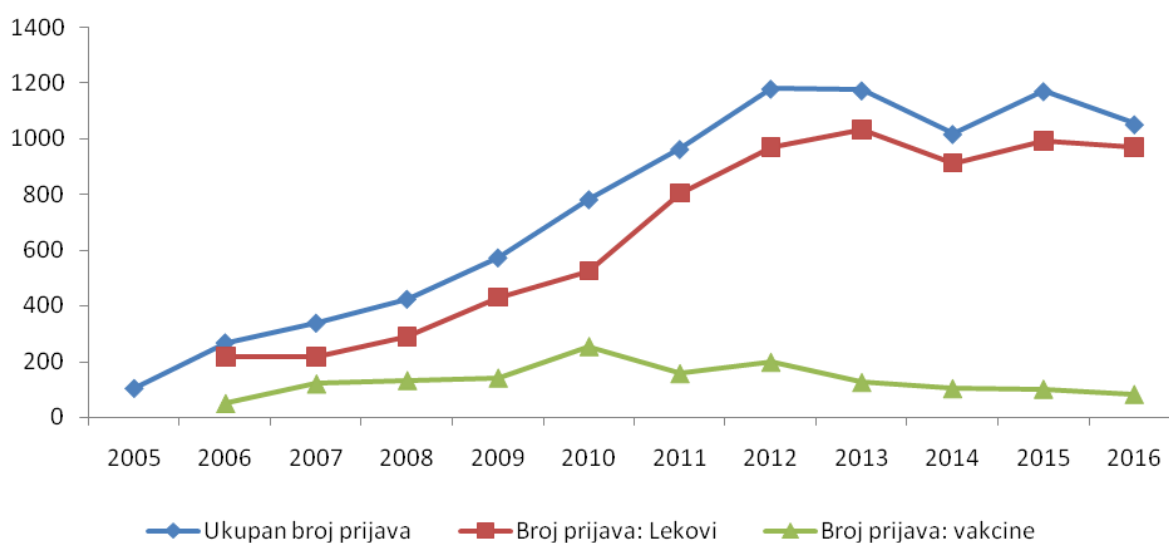
**Tabela 2.** Prikaz broja prijava NRL i NRV od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	374	55	429
Nosioci dozvole za lek	571	26	597
Pacijenti	24	1	25
Ukupno	969	101	1051



**Slika 3.** Prikaz broja prijava neželjenih reakcija na lekove i vakcine prema izveštaču (ZR, ND)

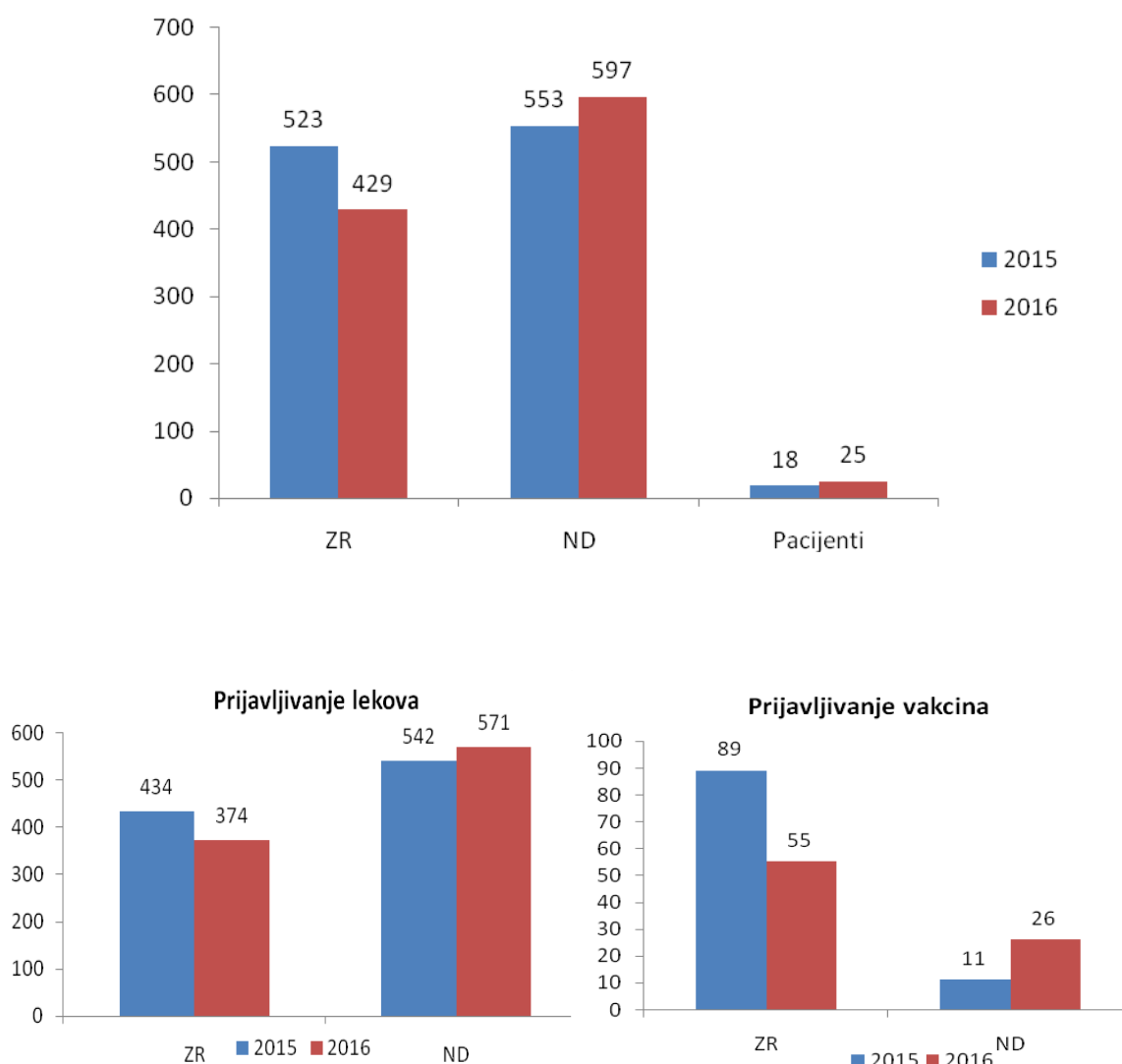
Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove i vakcine, kao i ukupnog broja prijava u poslednjih dvanaest godina dat je na slici 4.



**Slika 4.** Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija u Republici Srbiji u poslednjih dvanaest godina (2005-2016)

Kao i prethodnih godina, najveći broj prijava NRL (ne uključujući vakcine) tokom 2016. godine ALIMS je dobio od ND, i to 571 prijavu, što čini 58,93% od ukupnog broja analiziranih prijava NRL. Veće učešće ND u prijavljivanju NRL (slika 5) je očekivano imajući u vidu propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova.

Od 45 kompanija koje su tokom 2016. dostavljale prijave NRL sa teritorije Republike Srbije, najveći udeo u prijavljivanju (ne uključujući vakcine) imale su kompanija Merck (74; 12,96%), Bayer (68; 11,91%) i Roche (66; 11,56%), a zatim slede: Pfizer (52; 9,11%), Astellas (41; 7,18%), Novartis (27; 4,73%), Janssen (24; 4,20%), Sandoz (24; 4,20%), Hemofarm (23; 4,02%) Boehringer Ingelheim (22; 3,85%), PharmaSwiss (22; 3,85%) i dr. U odnosu na 2015. godinu, najizraženije povećanje broja dostavljenih prijava je uočeno kod kompanije Merck (6,7 puta veći broj prijava) i kompanije Astellas (2,2 puta veći broj prijava).

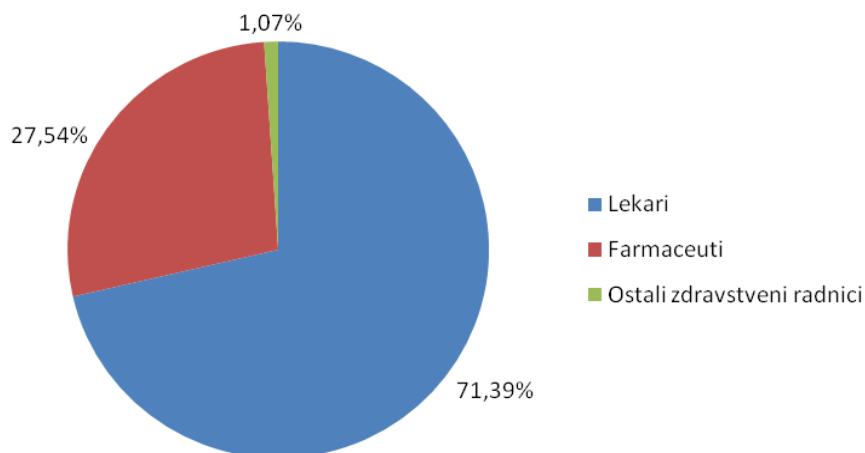


**Slika 5.** Uporedni prikaz broja prijava prema izveštaču za 2015. i 2016. godinu



Kada je reč o direktnom prijavljivanju ZR NCF-u, 374 prijave NRL (koje ne uključuju vakcine) prijavljene su iz 83 zdravstvene ustanove, a najveći broj potiče iz sledećih: Klinički centar Srbije (26; 6,95%), Dom zdravlja Bač (25; 6,68%), Dom zdravlja Užice (16; 4,28%), Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad (16; 4,28%), Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć (15; 4,01%), Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (15; 4,01%), Apoteka Beograd (11, 2,94%), Dom zdravlja Arilje (10; 2,67%), Vojnomedicinska akademija (10; 2,67%), i dr.

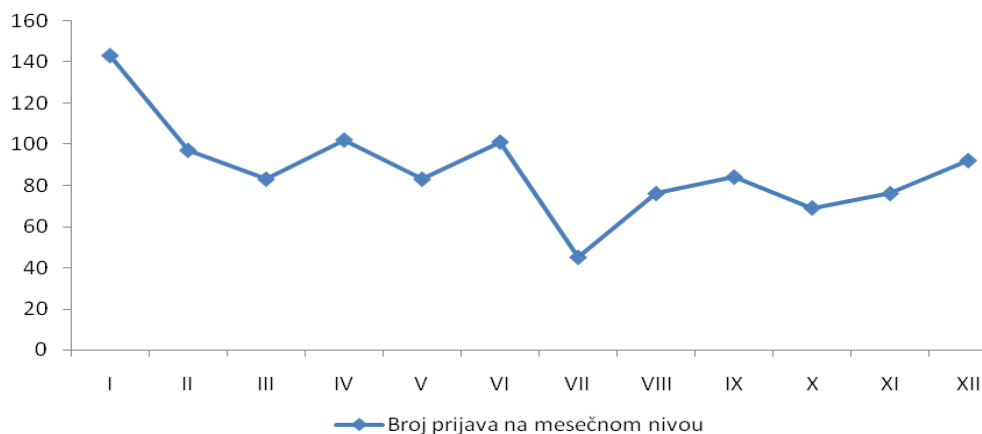
Među ZR većinu izveštača činili su lekari (267; 71,39%), a učestvovanje farmaceuta u prijavljivanju NRL bilo je slično kao i prethodnih godina (103; 27,54%) (slika 6).



**Slika 6.** Udeo lekara, farmaceuta i ostalih zdravstvenih radnika u prijavljivanju NRL

Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, u 2016. godini je zabeležen za 18,81% manji broj prijavi neželjenih reakcija posle imunizacije u odnosu na 2015. godinu, pri čemu je zabeležen pozitivan trend u prijavljivanju ND, kao što se može videti na slici 5. Dva nosioca dozvole prijavljivala su slučajeve NRV: Sanofi Aventis (14; 53,58%) i GlaxoSmithKline (12; 46,15%). Najveći broj prijavi NRV iz zdravstvenih ustanova prosleđen je ALIMIS-u preko IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut“ (27; 49,09%) i ZZJZ Sremska Mitrovica (9; 16,36%).

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2016. godine data je na slici 7.



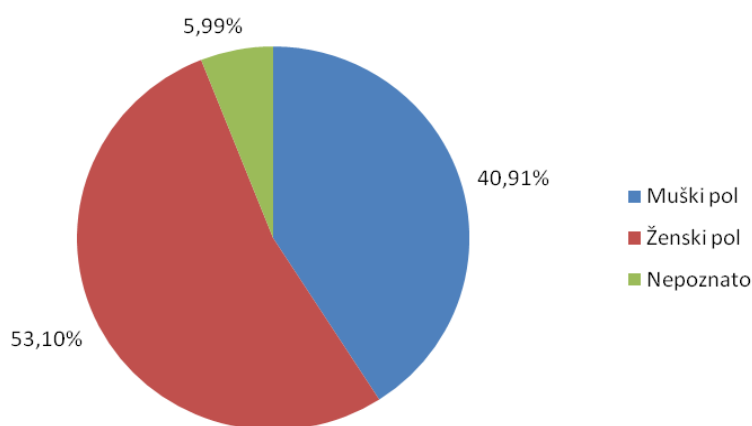
**Slika 7.** Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2016. godine

## 4 Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija

Jedna prijava (ICSR) predstavlja jedan slučaj neželjenih reakcija na lek koji se odnosi na jednog pacijenta i može da sadrži više neželjenih reakcija, kao i lekova za koje se sumnja da su doveli do njihovog ispoljavanja. Tako je ukupan broj zabeleženih pojedinačnih neželjenih reakcija, odnosno lekova pod sumnjom, veći od ukupnog broja zabeleženih prijava, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek.

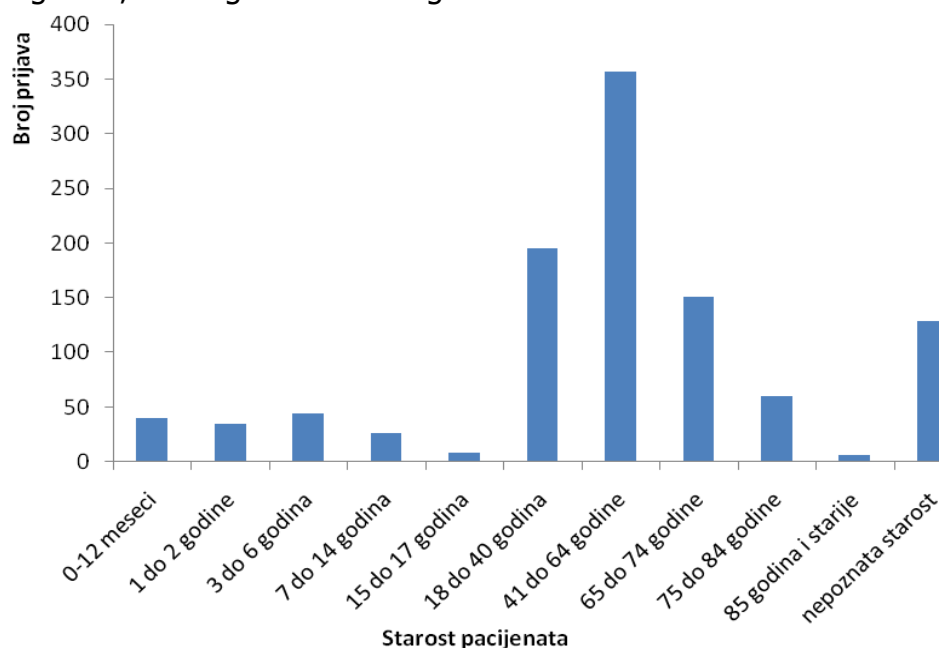
### 4.1 Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

U prijavljenim slučajevima NRL dominirao je ženski pol. Zastupljenost polova u analiziranim ICSR prikazana je grafički na slici 8.



**Slika 8.** Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema polu pacijenata

Zastupljenost starosnih grupa pacijenata u prijavljenim ICSR prikazana je grafički na slici 9. Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija bio je najveći u starosnim grupama 41-64 godine, 18-40 godina i 65-74 godine.



**Slika 9.** Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema starosti pacijenata

## 4.2 Neželjene reakcije

U okviru 1051 adekvatno dokumentovanog slučaja (uključujući vakcine) zabeležena je 2321 NRL.

Među NRL koje su prijavljene u 2016. godini, najveći broj reakcija pripada sledećim klasama sistema organa (SOC kategorijama): Poremećaji kože i potkožnog tkiva (417), Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (370) i Gastrointestinalni poremećaji (250). Broj prijavljenih NRL prema SOC kategorijama dat je u tabeli 3 i na slici 10, dok su najčešće prijavljivane NRL date u tabeli 4.

**Tabela 3.** Prijavljene NRL prema SOC klasifikaciji

Neželjene reakcije (SOC klasifikacija)	Broj reakcija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	417
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	370
Gastrointestinalni poremećaji	250
Poremećaji nervnog sistema	156
Ispitivanja	145
Infekcije i infestacije	133
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	98
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	96
Poremećaji krvi i limfnog sistema	80
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	76
Psihijatrijski poremećaji	73
Poremećaji imunskog sistema	59
Vaskularni poremećaji	53
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene	52
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	47
Poremećaji oka	45
Kardiološki poremećaji	43
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	29
Problemi sa proizvodom	27
Poremećaji metabolizma i ishrane	26
Poremećaji uha i labirinta	20
Hepatobilijarni poremećaji	12
Endokrini poremećaji	7
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	2
Hirurške i medicinske procedure	2
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	2
Socijalne okolnosti	1
<b>Ukupno</b>	<b>2321</b>



**Slika 10.** Prijavljene NRL prema SOC kategoriji

Profil najčešće prijavljivanih NRL u 2016. godini sličan je rezultatima spontanog prijavljivanja iz prethodnih godina.

**Tabela 4.** Najčešće prijavljivane NRL u toku 2016. godine

Neželjena reakcija	Broj	Neželjena reakcija	Broj
Reakcija na mestu primene leka	114	Osip	71
Urtikarija	90	Eritem	67
Edem	76	Svrab	59
Mučnina	48	Glavobolja	38
Povišena telesna temperatura	45	Malaksalost	36
Preosetljivost	43	Vrtoglavica	32
Infekcija	42	Izostanak efikasnosti leka	32
Dijareja	40	Povraćanje	30

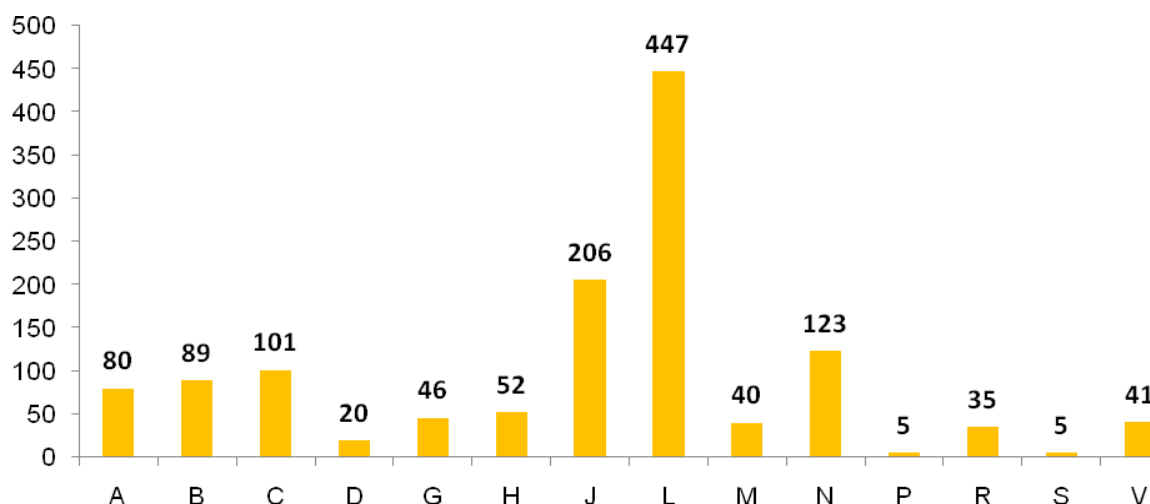
### 4.3 Lekovi pod sumnjom

Tokom 2016. godine prijavljena su ukupno 969 slučajeva NRL (ne uključujući vakcine). Među zabeleženim bilo je i slučajeva sa dva ili više prijavljenih suspektnih lekova, tako da je ukupan broj evidentiranih lekova za koje se sumnja da su izazvali NRL iznosio **1290**. U tabeli 5 i na slici 11 dat je pregled grupa suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

**Tabela 5.** Prijavljene grupe lekova pod sumnjom tokom 2016. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	80	<b>6,20%</b>
B Krv i krvotvorni organi	89	<b>6,90%</b>
C Kardiovaskularni sistem	101	<b>7,83%</b>
D Koža i potkožno tkivo	20	<b>1,55%</b>
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	46	<b>3,57%</b>
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	52	<b>4,03%</b>
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	206	<b>15,97%</b>
L Antineoplastici i imunomodulatori	447	<b>34,65%</b>
M Mišićno-kostni sistem	40	<b>3,10%</b>
N Nervni sistem	123	<b>9,53%</b>
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	5	<b>0,39%</b>
R Respiratorni sistem	35	<b>2,71%</b>
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	5	<b>0,39%</b>
V Ostalo	41	<b>3,18%</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>1290</b>	<b>100,00</b>

Najveći broj prijavljenih lekova pod sumnjom pripada grupi L *Antineoplastici i imunomodulatori* (447), a zatim slede: grupa J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (206), grupa N *Nervni sistem* (123) i grupa C *Kardiovaskularni sistem* (101). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: L01 *Antineoplastici* (281) (u okviru grupe L), J01 *Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu* (163) (u okviru grupe J), N05 *Psiholeptici* (45) (u okviru grupe N), i C09 *Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem* (36) (u okviru grupe C). Prikaz broja prijavljivanih grupa lekova dat je na slici 11.

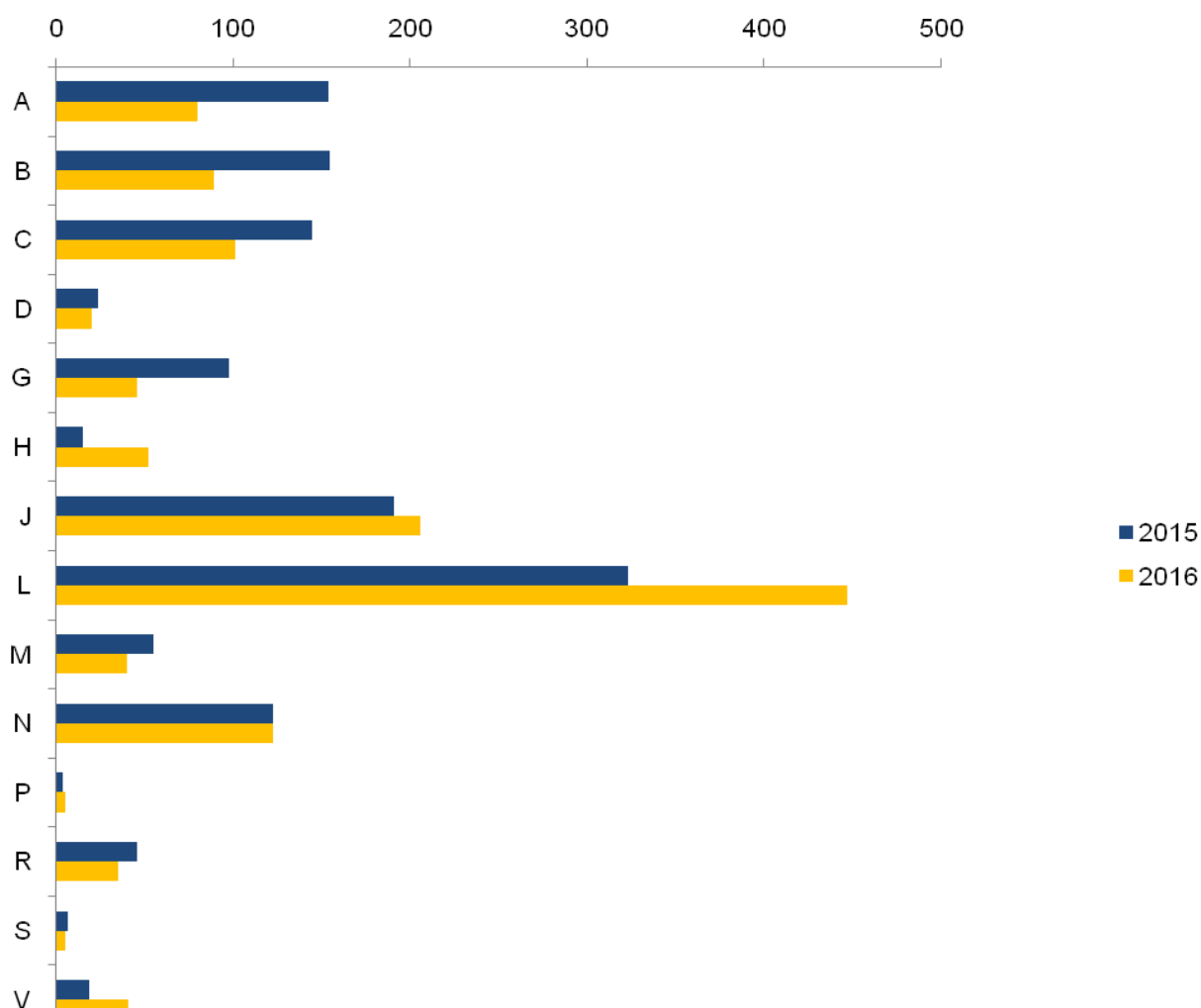


**Slika 11.** Prikaz prijavljenih grupa lekova pod sumnjom 2016. godine prema ATC klasifikaciji

**Tabela 6.** Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2015. i 2016. g. prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Br. lekova 2015.	%	Broj lekova 2016.	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	154	11,33%	80	6,20%
B Krv i krvotvorni organi	155	11,41%	89	6,90%
C Kardiovaskularni sistem	145	10,67%	101	7,83%
D Koža i potkožno tkivo	24	1,77%	20	1,55%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	98	7,21%	46	3,57%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	15	1,10%	52	4,03%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	191	14,05%	206	15,97%
L Antineoplastici i imunomodulatori	323	23,77%	447	34,65%
M Mišićno-kostni sistem	55	4,05%	40	3,10%
N Nervni sistem	123	9,05%	123	9,53%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	4	0,29%	5	0,39%
R Respiratorni sistem	46	3,38%	35	2,71%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	7	0,52%	5	0,39%
V Ostalo	19	1,40%	41	3,18%
<b>UKUPNO</b>	<b>1359</b>	<b>100,00</b>	<b>1290</b>	<b>100,00</b>

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom (ne uključujući vakcine) prema ATC grupama za 2016. sa podacima iz prethodne godine, može se zaključiti da je obe godine ista ATC grupa (L) lekova pod sumnjom bila najviše zastupljena u prijavljenim slučajevima NRL (4 najzastupljenije ATC grupe 2015: L, J, B, A vs. 2016: L, J, N, C). Uporedni prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom prema ATC klasifikaciji za 2015. i 2016. godinu dat je u tabeli 6 i na slici 12.



**Slika 12.** Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2015. i 2016. godine prema ATC klasifikaciji

## 5 Zaključak

Analizom slučajeva NRL koji su u 2016. godini prijavljeni NCF-u, ustanovljeno je da je zabeležen nešto manji broj prijavi nego u prethodnoj godini. Može se uočiti da u broju prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove (isključujući vakcine) dominiraju prijave nosilaca dozvole što je očekivano, imajući u vidu propisane obaveze nosilaca dozvole za sprovođenjem aktivnosti postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova. Sa druge strane, u broju prijavi neželjenih reakcija na vakcine dominiraju zdravstveni radnici što se može objasniti dodatnim obavezama za prijavljivanje neželjenih reakcija nakon imunizacije koje su propisane Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima.

Iako je u toku 2016. godine zabeležen porast u broju slučajeva koje su pacijenti prijavili direktno ALIMS-u, još uvek je taj broj prijavi mali i može se zaključiti da prijavljivanje pacijenata u Republici Srbiji još uvek nije dovoljno razvijeno.

Prijavljivanje NRL ne podrazumeva problem u kvalitetu leka, efikasnosti ili bezbednosti primenjenih lekova, već primarno ukazuje na dobru praksu farmakovigilance. Na taj način, obezbeđuju se izuzetno važne dodatne informacije o leku o kojima se nije znalo u trenutku njegovog odobravanja. Stoga, izuzetno je važno pojačati edukacije zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole u oblasti farmakovigilance i informisati opštu javnost o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove, u cilju povećanja stope prijavljivanja NRL i efikasnije detekcije signala.